

MİDE MUKOZASININ DİSPLAZİK DEĞİŞİKLİKLERİNE YAKLAŞIM

Dr. Yeşim GÜRBÜZ

ÖZET: Gastrik displazi midenin karsinom gelişimi ile en yakın bağlantılı olan lezyondur. Son yıllarda bu lezyonun güncellik kazanmasının nedeni fleksibl endoskopların tüm dünyada kullanımı ile gastrik karsinom tanısında yeni ufuklar açması, mukozada ve submukozada sınırlı kalan erken gastrik karsinomlara tanı konulmasını arttırmasıdır. Dolayısıyla endoskopik biyopsilerde midenin prekanseröz lezyonlarının tanımlanması ve invaziv karsinomla ayırıcı tanısının yapılması önem kazanmıştır. Gastrik karsinomların heterojen yapısı ve mide mukozasının metaplazi potansiyeli nedeni ile bu lezyonlar da kendi içinde heterojen bir grup olup adenomatöz, hiperplastik ve tubuler boyun displazisi olmak üzere üçe ayrılır. Ayrıca adenomatöz ve hiperplastik displazi; yapısal disorganizasyon ve sitolojik atipi varlığına dayanılarak yüksek ve düşük dereceli olmak üzere derecelendirilir. Hiperplastik displazi, derecelendirilmesi ve rejeneratif değişikliklerle ayırıcı tanısının yapılması sorunlu bir lezyondur. Prensip olarak mukozada tam kat tutulum görmedikçe displazi tanısı koymamak gerekir. Gözlemciler arası uyumsuzluğu çok fazla olan yüksek dereceli gastrik displazi tanısı ülkemizde henüz mukozektomi yapılmadığından radikal cerrahi rezeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle bu tanının ikinci bir deneyimli gastrointestinal patolog tarafından doğrulanması uygun olur.

ANAHTAR KELİMELEER: Mide karsinomu, gastrik displazi, Padova sınıflaması, gözlemciler arası uyumsuzluk

SUMMARY: APPROACH TO THE DYSPLASTIC LESIONS OF THE GASTRIC MUCOSA. The lesion most related to the gastric carcinogenesis is gastric dysplasia. The worldwide use of flexible endoscopes, made the sampling of early gastric carcinomas and gastric precancerous lesions possible. The diagnosis of these lesions gained importance. Because of the metaplastic potential of gastric mucosa, gastric dysplasias are a heterogeneous group of lesions consisting of adenomatous dysplasia, hyperplastic dysplasia and tubular neck dysplasia. They can also be classified as low and high grade according to their architectural disorganization and cytological atypia. The grading of hyperplastic dysplasia and its differential diagnosis with regenerative atypia is problematic. As a rule, it is better not to make a diagnosis of dysplasia if there is no involvement of the superficial foveolar epithelium. These lesions have high interobserver variability and the diagnosis of high grade dysplasia may cause radical resections, as mucosectomy operation is not common in our country. So, it is better to confirm the diagnosis of high grade dysplasia by taking a second opinion from an experienced gastrointestinal pathologist before a radical operation.

KEY WORDS: Gastric carcinoma, gastric dysplasia, Padova classification, interobserver variability

TANIMLAMA, TARİHÇE, EPİDEMİYOLOJİ ve ENDOSKOPIK BULGULAR

Gastrik displazi midenin karsinom gelişimi ile en yakın bağlantılı olan lezyondur. Pratikte gastrik mukozanın atipik ve malignleşme potansiyeli taşıyan değişikliği olarak değerlendirilebilir (1,2). Gastrik displazinin tanımlanması ilk olarak tümörlü gastrektomi materyallerinde çevre mukozanın incelenmesi ile yapılmıştır (3,4,5). Daha sonra Japonya'da fiberoptik endoskopların kullanımı ile birlikte, Nagoya ve Nakamura mide kanserinin prekanseröz lezyonunu tanımlamıştır (6,7). Batıda ise Grundman 1975'te ilk olarak gastrik displazi terimini kullanmış, daha sonra WHO ayrıntılı genel diagnostik kriterler belirlemiştir (8,9,10). Son yıllarda bu lezyonun güncellik kazanmasının nedeni, fleksibl endoskopların tüm dünyada kullanımı ile gastrik karsinom tanısında yeni ufuklar açması, mukozada ve submukozada sınırlı kalan erken gastrik karsinomların tanısını arttırmasıdır. Dolayısıyla endoskopik biyopsilerde midenin prekanseröz lezyonlarının tanımlanması ve invaziv karsinomla ayırıcı tanısının yapılması önem kazanmıştır (11,12).

Genel popülasyonda gastrik displazinin sıklığı tam olarak belirlenememiştir. Bu lezyonun prevalansı coğrafi olarak farklılıklar gösterir. Batılı toplumlarda %0.5 ile %3 arasında değişen bu oran, yüksek riskli toplumlarda %10-20'ye çıkmaktadır (5,9,13,14). Genelde yüksek dereceli displazisi bulunan hastalar düşük dereceli displazisi olanlara göre daha yaşlıdır. Ancak gastrik karsinomlu ve yük-

sek dereceli displazili hastalarda belirgin bir yaş farkı yoktur (14,15,16). Lezyon topografik lokalizasyon olarak anturumda küçük kurvatürde siktir, endoskopik olarak özellik göstermeyen mukozada, yangılı düzensiz mukozada, ülser alanında ya da poliplerde izlenebilir. En sık adenomlarla birlikte görülür. Kitle yapmayan fokal adenomatöz değişikliklerle karakterize olan, bazı araştırmacılar tarafından flat adenom olarak adlandırılan bir antite de vardır (15,17, 18,19,20).

GENEL İLKELER

Mide displazisini diğer organların displazilerinden farklı kılan özellikler vardır. Gastrik karsinomların kendi içinde oldukça heterojen ve sınıflanması tartışmalı bir grup olduğu göz önüne alınırsa, bu tümörlerin prekanseröz lezyonlarının da kolay anlaşılır ve sınıflandırılabilir bir lezyon topluluğu olması beklenemez.

Her şeyden önce mide metaplazi potansiyeli yüksek olan bir organdır ve mide mukozası kronik irritasyon sonucunda kolaylıkla metaplaziye uğrayabilir. İntestinal metaplazi her zaman prekanseröz potansiyel taşımasa da, prekanseröz mü yoksa kanser çevresi lezyon mu olduğu tartışılmalı da, çok büyük sıklıkla tümör çevresi mukozada izlenir. Metaplazileri kendi içinde değerlendirdiğimizde intestinal tip müninin goblet hücreleri içinde ya da dışında bulunmasına göre komplet ve inkomplet, sentezlenen müninin kolonik ve intestinal tip olmasına göre ise kolonik ve intestinal metaplazi olmak üzere sınıflayabiliriz. Komplet intestinal metaplazi kendi içinde dengeli bir lezyon olsa da, inkomplet kolonik metaplazi hem intestinal hem kolonik, hem de gastrik özellikler taşıyan immatür ve

(The Turkish Journal of Pathology)

anormal bir dokudur. Yapısal olarak Barrett özofagusunun mukozasına benzer ve malignite potansiyeli taşır (1,21). Bazı displazilerin inkomplet intestinal metaplazi zemininden kaynaklandığını kabul edersek, bu lezyonların morfolojik olarak kolonun displazilerine benzemesini, yani adenomatöz epitel içermesini bekleriz. Ancak izlenen lezyon hibrid ve immatür bir epitelden kaynaklandığı için saf intestinal özellikler göstermeyebilir. Bunun yanında midenin non-metaplastik epitelinden kaynaklanan tümörleri de olduğunu kabul edersek, mide mukozasına özgü ayrı bir prekanseröz lezyon olması gerektiği sonucuna varabiliriz.

Midenin displazileri genelde uzun süren kronik irritasyona uğramış mucoza zemininde izlenir. Dolayısıyla da antral gastritten atrofik gastrite kadar geniş bir hastalık spektrumu bunlara eşlik eder. Ancak bazı mide tümörlerinin gelişmesinde kronik hasarlanmış mukozal zemin olmayabilir. Bunlar genelde etiyopatogenezlerinde intrinsik faktörlerin yoğunlukta olduğu diffüz infiltratif paternli karsinomlardır. Bu tümörlerin de çevresel faktörlere bağlı gelişen tümörlerden farklı prekanseröz lezyonlarının olması beklenen bir sonuçtur (1,22,23,24).

Midenin proliferatif aktivitesi en yüksek olan bölgesi glandüler boyun bölgesidir. Bu bölgede kök hücrelerin bölünmesi ile oluşan hücreler mide yüzeyine doğru ilerledikçe matürasyon kazanır ve daha tipik gastrik fenotipe kavuşur. Kronik mukozal irritasyon yüzeydeki hücrelerde hasarlanma yaptıkça bu bölgedeki mitotik aktivite ve hücrelerin yenilenmesi artar, glandüler boyun bölgesi genişleyerek yüzeye doğru yer değiştirir, sonuç olarak yüzeydeki hücrelerin matürasyonu azalır (21). Özetle, kronik mukozal hasarlanma zemininden gelişen displazilerin glandüler boyun bölgesinden başlamaları ve irritasyonun şiddeti arttıkça yüzeyi tutmaları beklenir.

GASTRİK DİSPLAZİNİN HİSTOPATOLOJİK TANIMLAMASI, AYIRICI TANISI ve ALT GRUPLARI

Midenin prekanseröz lezyonlarının tanımlanması sorunlu ve zor olsa da, mide tümörlerinin çoğunun beraberinde displazi olduğu bilinmektedir. Displazi tanısı koymaktaki en büyük sorun kronik mukozal irritasyon zemininde bulunan rejeneratif hiperplazi ile ayırıcı tanısının zorluğudur.

Rejeneratif hiperplazi basit ve atipik olarak ikiye ayrılır. Basit hiperplazide hücreler immatür, müsinden fakir ve bazofilik sitoplazmalı, ancak üniform görünümündedir. Hücre nüveleri hiperkromatik, bazal ya da santral yerleşimlidir. Psödostratifikasyon yoktur ya da çok azdır. Yüzeye doğru matürasyon ve farklılaşma izlenir. Glandüler genişleme ve yüzeye doğru papiller gelişmeler izlenebilir. Atipik hiperplazide de temelde aynı bulgular olmasına rağmen, daha fazla psödostratifikasyon ve yapısal düzensizlik, daha az farklılaşma ve diferansiyasyon izlenir (1).

Daha önce de belirttiğimiz gibi mide karsinomları ve midedeki morfolojik değişiklikler geniş ve heterojen bir grup içerdiğinden mide displazilerini tek bir grup altında değerlendirmek doğru değildir. Bu değişiklikler adenomatöz displazi, hiperplastik displazi ve tubuler boyun displazisi olmak üzere üç ana grupta incelenebilir (11).

Adenomatöz displazi kolonda izlenen adenomatöz epiteler benzerlikler gösterir. Displastik hücreler sayıca artmış, psödostratifiye görünümündedir. Bunların nüveleri uzun biçimli olup, sitoplazmaları yoğun amfofilik ve müsinden fakirdir. Düşük dereceli displazide genelde foveolar bölgede ve yüzeyde değişiklikler vardır, kompleks dallanmalar yoktur. Yüksek dereceli displazide tubüller sıklıkla yapısal düzensizlik gösterir, lümende köprüleşmeler ve kribriform gelişim izlenebilir. Bu lezyonlar iyi diferansiyasyonlu intestinal tip karsinomlar için prekanseröz lezyon olabilir (1,11).

İkinci tip olan hiperplastik displazide ise goblet ve kolumnar hücreler bulunur. Kolumnar hücrelerde sitoplazma soluktur, büyük yuvarlak veziküller nükleus ve belirgin nükleolus izlenir (11). Bu tipte düşük ve yüksek dereceli displazi tanısı koymak daha subjektiftir. Ancak kompleks yapısal patern, hücre şekillerinde düzensizlik artışı ve kromatin dağılımına göre karar verilir. Bu tip displazi genelde inkomplet intestinal metaplazi zemininden çıkar ve az diferansiyasyonlu intestinal tip adenokarsinom için prekanseröz lezyondur. Bu tip displazinin rejeneratif değişikliklerden ayırıcı tanısı daha zordur. Hiperplastik displazide nükleer anormallikler daha fazladır, rejeneratif atipide ise zemindeki yangı daha belirgindir ve yoğunluğu hücresel anormalliklerle paralellik gösterir. Gastrik displazi tanısında gözlemciler arası uyumsuzluk çok fazladır; fikir birliği ancak % 66-75 oranında izlenir (1,11).

Tubuler boyun displazisinde ise süperfisiyel foveolar bölgede hücresellikte artma, müsün dolu globoid görünüm izlenir ve bu lezyon da diffüz infiltratif karsinomlar için prekanseröz lezyon kabul edilir (11). Diffüz infiltratif karsinomların glandüler boyun bölgesindeki kıvrıntılı glandülden tomurcuklandığı gözlemlenebilir. Daha yakın incelemede boyun bölgesindeki hücrelerin sayıca attığı, büyüdüğü, nüvelerin büyük vakuollü olduğu, polarite kaybı içerdiği ve invaziv karşılıklarına benzediği görülmüştür. Tubuler boyun displazisi ya da globoid displazi olarak adlandırılan bu lezyonlar prekanseröz kabul edilir. Diğer tip displazilerin tanımlanması cerrahi müdahale endikasyonu doğurabilirken bu displazilerin saptanması böyle bir şart gerektirmez. Ayrıca bu displaziler adenomlarda izlenmez. Bu lezyona çok ender rastlanır ve daha çok E-Cadherin germ hücre mutasyonu taşıyan familial gastrik karsinom ailelerinin mide mukozalarında izlenir (25,26,27,28).

DİSPLAZİNİN DERECELENDİRİLMESİ

Gastrik displaziler hücresel ve yapısal anormallik seviyesine göre ikili ya da üçlü sistemle derecelendirilir. Riddell'in kolon displazileri için geliştirdiği değerlendirme sistemi mide için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistem bu heterojen lezyon grubu için teoride uygun olmasa da pratiğe yönelik bir sistem olup, tüm displaziler düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (11,29). Adenomatöz displazileri derecelendirmek kolaydır. Düşük dereceli displazilerde hücreler sıkıca gruplanmış, şekilleri uzamıştır ancak polarite kaybı yoktur, kromatin yoğundur. Hücre nüveleri epitelin yarısına kadar izlenir. Üçlü sistemdeki orta dereceli displazide nüveler epitelin 2/3'ünü kaplar. Yüksek dereceli displazide ise nüveler epitelin tümünü kaplayıp lümene kadar uzar.

Hiperplastik tip displazide oval, yuvarlak, düzensiz şekilli kaba kromatinli nüveler izlenir ve bunlar hücrelerin 1/2 ya da 2/3'ünü kaplar. Nükleoluslar belirgindir ve sık mitozlar vardır. Adenomatöz displaziye göre hücreler küçük kübik, nüveler iri olduğundan yüksek ve düşük dereceli displazinin birbirinden ayrılması güçtür. Ayrıca düşük dereceli hiperplastik displazi ile atipik rejeneratif reaktif değişikliklerin ayırıcı tanısı oldukça zordur.

MİDE BİYOPSİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE BEŞ BASAMAKLI SİSTEMLER

Viyana ve Padova sınıflamaları Japonlar tarafından tasarlanan 5 basamaklı bir sisteme dayalıdır ve bu sistemle belirgin benzerlikler gösterirler. Viyana sınıflaması ek olarak tedaviye yönelik öneriler de sunmaktadır (30,31).

Padova sınıflaması gastrik biyopsileri 5 ana grupta toplar:

1. Displazi izlenmez. Bu sınıfta normal mukoza, foveolar hiperplazi, komplet, inkomplet metaplazi saptanabilir.

2. Displazi için kesin tanımlayıcı bulgular yoktur. Patolog biyopside neoplastik hücreler gördüğüne karar vermediğinde veya materyal yetersiz olup, displazi şüphesi uyandıran yapısal düzensizlik ya da nükleer atipi izlendiğinde bu tanı konur. Bu gibi durumlarda varsa steroid dışı antiinflamatuvar kullanımı kesildikten ya da *H. pylori* gastriti tedavi edildikten sonra biyopsi tekrarlanır.

Bu olgularda 'atipik' testere dişi gibi kıvrımlı glandlar vardır ve bu bezler hiperkromatik çekirdekli, sık, iri, düzensiz, psödostratifye hücrelerle döşeli olabilir. Mitoz sık izlenir. Olaya inkomplet intestinal metaplazi de eşlik edebilir. Ancak izlenen değişiklikler derinden yüzeye doğru çıktıkça azalır.

3. Noninvaziv neoplazi grubu kendi içinde düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılır. Yüksek dereceli displazi mutlaka rezeksiyon gerektirmese de hastaya yaklaşım tartışmalıdır. Çok sayıda küçük yuvarlak yapılar adenomatöz polibi hatırlatabilir. Displastik glandlar iri hiperkromatik nüveli, sıklaşmış, uzamış hücrelerle döşeli olabilir. Çekirdek psödostratifyedir, münis sekresyonu minimaldir ya da yoktur. Displastik hücreler yüzey epiteline doğru yayılım gösterir. Tubuler yapılarda şekil düzensizliği, dallanma, katlanma görülebilir. Nüveler düşük dereceli displaziye göre daha şişkin, büyük, kalın membranlı ve belirgin amfifilik nükleolusludur. Batılı patoloğların yüksek dereceli displazi dediği bu lezyonlar Japon patoloğlarca in situ karsinom olarak rapor edilir.

4. İnvaziv karsinom için şüpheli lezyonlarda batıda biyopsi tekrarı yapılırken, Japonya'da endoskopik rezeksiyon uygulanır.

5. İnvaziv karsinomda ise cerrahi rezeksiyon endikasyonu vardır.

Viyana sınıflamasının Padova'dan farkı ise düşük dereceli invaziv olmayan neoplazileri 3. grupta toplaması, yüksek dereceli invaziv olmayan neoplazileri ise 4. gruba alarak kendi içinde adenomdan gelişen yüksek dereceli displazi, invaziv olmayan karsinom ve invazyon şüpheli lezyonlar olmak üzere üçe ayırmasıdır (30,31).

MİDE DİSPLAZİLERİNDE GÖZLEMCİLER ARASI UYUMSUZLUK

Gastrointestinal traktüsün displastik lezyonlarında gerek Barrett özofagusunda gerekse ülseratif kolitte gözlemciler arası uyumsuzluk önemli bir sorundur (29,32, 33,34). Problem daha çok deneyimsiz patoloğların mide-de izlenen foveolar hiperplazi, intestinal metaplazi gibi lezyonları displazi olarak yorumlamasından kaynaklanır (17). Bir seride patoloğlar tarafından orta derecede displazi olarak adlandırılan lezyonların %51'i deneyimli gastrointestinal patoloğlar tarafından hiperplastik ya da metaplastik olarak değerlendirilmiştir (17). Yüksek dereceli displazilerde ise bu oran daha düşüktür. Aynı seride yüksek dereceli displazi tanılarının %65'i doğrulanmış, %10'u orta derecede displazi, %6'sı ise karsinom tanısı almıştır (17).

Ancak deneyimli gastrointestinal sistem patoloğları arasında da görüş farklılıkları vardır. Padova toplantısına katılan patoloğlar bu kriterlere göre 46 mide biyopsisini değerlendirmişlerdir. Gruplar 1+2, 3, 4+5 olarak sınıflandırıldığında %77.7 oranında fikir birliği sağlanmış iken, 1+2+3 ile 4+5 gruplamasında bu fikir birliği oranı %86.5'e çıkmıştır. Yani gözlemci arası uyumsuzluk, bu sistemi tanımlayan deneyimli patoloğlar arasında bile oldukça fazladır (30). Değerlendirilmesinde ciddi boyutta gözlemciler arası uyumsuzluk izlenen bu lezyonun tanısının radikal cerrahi yaklaşımlara neden olabileceği de göz önüne alınırsa tanının farklı bir patoloğ tarafından doğrulanması en doğrusudur.

GASTRİK DİSPLAZİNİN PROGNOZU

Yüksek dereceli gastrik intraepitelyal neoplazi tanısı konması, bu lezyonların tümörlerin periferinde bulunması ve bu lezyonlardan tümör gelişmesi açısından önemlidir. Bu konuda sormamız gereken iki ana sorumuz şu olmalıdır:

Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi ya da displazi zemininden tümör gelişme riski nedir? Bu olay ne kadar zaman sonra olur?

Bu sorulara cevap vermek takip sürelerinin yetersizliği nedeni ile çok zordur. Çalışmaların çoğunda, üçlü sistemde düşük, orta ve ağır olarak sınıflanan olgulardan hafif dereceli displazi tanısı alan olguların büyük çoğunlukla regrese olduğu saptanmıştır. Bu da bize, bu lezyonların daha çok reaktif nitelikte olduğunu göstermiştir. Riddell'in ikili sınıflamasında ise düşük dereceli displaziler %33-50 oranında gerilemiş, %20 oranında devam etmiş ve %0-15 arasında progresyon göstermiştir (15,16,19,35). Yüksek dereceli displazi ise ancak %5 oranında geriler, %80 oranında karsinoma ilerleme gösterir. (14,18). Bu olayın kronolojisini değerlendirmek ise zordur. Yüksek dereceli displazi tanısı konan olgularda birkaç ay içinde karsinom saptanması bu iki lezyonun birlikteliğini düşündürmektedir. Diğer taraftan, ağır displazisi olup yıllar boyunca karsinom saptanmamış çok sayıda olgu vardır. Çok az olguda hafif displazi, ağır displazi ve karsinom sıklığı izlenmektedir (15,18,19,20,35).

Padova sınıflaması kullanılarak yapılan uzun takipli bir çalışmada, intraepitelyal düşük dereceli neoplazi gru-

(The Turkish Journal of Pathology)

bunda %53.3 gerileme saptanmışken, persistans %31.1, yüksek dereceli displazi gelişimi %6.6 ve tümör gelişimi %8.8 oranında izlenmiştir. İntraepitelyal yüksek dereceli neoplazi grubunda ise persistans %25, tümör gelişimi ise %68.9 bulunmuştur (36). Özetle gastrik displazilerin mide kanserine için risk faktörü olduğunu ve displazinin derecesi arttıkça malignite riskinin arttığını söyleyebiliriz.

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Hafif ve orta dereceli displazide yaklaşım hasta takibi olmalıdır. Takip sıklığı ekollere göre 3 ile 12 ay arasında değişebilir (13,14,15,16,19,20,35). Eğer 6 aylık sürelerle iki ayrı endoskopistin yaptığı endoskopilerde, çok sayıda biyopside ilerleme görülmezse progresyon olmadığı kabul edilir (14). Bundan sonra yaklaşımın nasıl olacağı sonu açık bir sorudur.

Yüksek dereceli displazide ise bazı ekoller cerrahi rezeksiyonu önermektedir. Bazı yaklaşımlarda ise takip yapılmaktadır (13,15,16,18,19). Ancak gastrik displazi saptanan bir midede metakron ya da senkron olarak başka bir odakta tümör çıkma ihtimali her zaman düşünülmelidir. Endoskopik mukozektomi bu gibi lezyonlarda çözüm olabilmektedir. Bu yöntem, Japonya'da yaygın olarak uygulanmakla beraber batıda ve ülkemizde henüz yaygınlık kazanmamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak midenin displazileri mide tümörlerinin kompleks yapısı ve mukozanın metaplastik potansiyeli de göz önüne alındığında morfolojik çeşitlilik gösteren bir lezyonlar grubudur. Padova ve Viyana sınıflamalarının yaptığı uzun ve karışık tanımlamaların nedeni bu gibi görünmektedir. Bu kompleks lezyonun sınıflandırılmasında söyleyebileceğimiz tek kural, mide mukozasını tam kat tutmamış, yani yüzeyle ulaşmamış lezyonların displazik olarak değerlendirilmemesi olabilir. Ancak mukozayı tam kat tutan lezyonların tümü de yüksek dereceli displazi değildir. Bu tanıyı koymak için ek olarak belirgin yapısal ve hücresel değişiklikleri de görmek gerekir. Ülkemizde henüz mukozektomi yapılmadığından koyacağımız ağır displazi tanısı radikal cerrahi rezeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle, gözlemciler arası uyumsuzluğun çok yüksek olduğu bu tanının, deneyimli bir gastrointestinal patoloji tarafından da doğrulanması uygun olur.

KAYNAKLAR

- Owen DA. Alimentary Canal and Associated Organs the Stomach. D.Carter, JK Greenson, HA Oberman, V Reuter, MH Stoler, S Emills, eds. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia, USA: Lippincott Williams Wilkins, 2004; p. 1435-1475.
- Fenoglio-Preiser C, Carnerio F, Correa P, Guilford P, Lambert R, Megraud F. Gastric carcinoma. In: SR Hamilton, LA Altonen, eds. WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics Tumours of the Digestive System Tumours of the stomach, IARC Press, Lyon; 2000, p. 39-52.
- Lewin KJ, Appelman HD. Tumors of the Esophagus and Stomach. Atlas of Tumor Pathology (third series fascicle 18). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
- Oehlert W, Keller P, Henke M, Strauch M. Gastric mucosal dysplasia: what is its clinical significance? Front Gastrointest Res 1979; 4:173-182.

- Zhang Y-C. Typing and grading of gastric dysplasia. In: Y-C Zhang, K Kawai, eds. Precancerous Conditions and Lesions of the Stomach. Berlin: Springer-Verlag, 1993; p. 64-84.
- Nakamura K, Sugano H, Takagi K, Fuchigami A. Histopathological study on early carcinoma of the stomach: criteria for diagnosis of atypical epithelium. GANN 1966; 57: 613-620.
- Nagayo T. Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions. Gann Monogr 1971; 11: 245-256.
- Grundmann E. Histologic types and possible initial stages in early gastric carcinoma. Beitr Path Bd 1975; 154: 256-280.
- Serck-Hansen A. Precancerous lesions of the stomach. Scand J Gastroenterol 1979; 14 (suppl 54): 104-109.
- Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hansen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol 1980; 33: 711-721.
- Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. Gut. 1999 Nov; 45 (5): 784-90.
- Rugge M, Russo VM, Guido M. Review article: what have we learnt from gastric biopsy? Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 (Suppl 2): 68-74.
- Farinati F, Rugge M, Di Mario F, Valiante F, Baffa R. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients: a prospective study. Endoscopy 1993; 25: 261-264.
- Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, Rezai B, Mannello B, Ranaldi R. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. Pathol Res Pract 1994; 190: 61-68.
- Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia: a follow-up study. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1714-1719.
- Saraga E-P, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia: a histologic follow-up study. Am J Surg Pathol 1987; 11: 788-796.
- You WC, Blot WJ, Li JY, Chang YS, Jin ML, Kneller R, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. Cancer Res 1993; 53: 1317-1321.
- Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, Johnston D. High-grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. Gut 1990; 31: 977-983.
- Ferlitta AM, Comin U, Terruzzi V, Minoli G, Zambelli A, Cannatelli G, et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. Endoscopy 1993; 25: 265-268.
- Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter perspective follow-up study. Gastroenterology 1994; 107: 1288-1296.
- Owen DA. Alimentary Canal Stomach. In: S.S.Sternberg, ed. Histology for Pathologist. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 1997, p. 481-495.
- Hill MJ. Epidemiology and mechanism of gastric carcinogenesis. In: PI Reed, M Carboni, BJ Johnston, S Gaudani, eds. New Trends In Gastric Cancer Background and Videoscopy. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1989, p. 3-12.
- Baik SC, Youn HS, Chung MH, Lee WK, Cho MJ, Ko GH, et al. Increased oxidative DNA damage in Helicobacter pylori-infected human gastric mucosa. Cancer Res 1996; 56: 1279-1282.
- Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H and O'Morain C. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. Gut 1996; 38: 177-181.
- Ming S-C. Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursor lesions: a critical review. Gastric Cancer 1998; 1: 31-50.
- Ghandur-Mnaimneh L, Paz J, Roldan E, Cassidy J. Dysplasia of non-metaplastic gastric mucosa: a proposal for its classification and its possible relationship to diffuse-type gastric carcinoma. Am J Surg Pathol 1988; 12: 96-114.
- Watanabe H, Hirose F, Takizawa S, Terada Y, Fujii I, Ohkita T. A mode of incipient growth in chemically induced signet ring cell carcinoma of the canine stomach. Pathol Res Pract 1979; 164: 216-223.
- Furman J, Lauwers GY, Shimizu M. Gland neck dysplasia in diffuse gastric cancer: a morphometric study [abstract]. Mod Pathol 1998; 11: 64.
- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983; 14: 931-968.
- Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol 2000; 24: 167-176.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000; 47: 251-255.
- Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. Hum Pathol 1988; 19: 166-178.

